

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Кафедра терапии ИПО

РЕФЕРАТ: Бронхоэктатическая болезнь.

Проверила: дмн, проф., Грищенко Елена Георгиевна

Выполнила: Федорова Татьяна Егоровна

Красноярск 2019г.

Содержание:

1. Определение
2. Эпидемиология
3. Факторы риска
4. Классификация
5. Клиническая картина и диагностика
6. Лечение
7. Список литературы

Определение

Бронхоэктатическая болезнь – хроническое приобретенное, а в ряде случаев врожденное заболевание, характеризующееся необратимыми изменениями (расширением, деформацией) бронхов (БЭ), сопровождающимися их функциональной неполноценностью, нарушением дренажной функции и хроническим гнойно-воспалительным процессом в бронхиальном дереве, перибронхиальном пространстве с развитием ателектазов, эмфиземы и цирроза в паренхиме легкого.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

J47. Бронхоэктатическая болезнь. Бронхиолэктазы.

Эпидемиология

Частота встречаемости БЭ варьирует в зависимости от времени года и географии региона, что обусловлено различиями в назначении антибиотиков, доступности вакцинации и распространенности заболеваний, лежащих в основе бронхоэктатической болезни. Помимо этого на статистику выявляемости заболевания влияют осведомленность врачей об этом недуге, а также наличие эффективной диагностики.

По данным N.H. ten Hacken, T. van der Molen, в США частота бронхоэктатической болезни, не обусловленной муковисцидозом, среди взрослого населения за период с 1999 по 2001 г. составляла 51 случай на 100 000 человек. Это заболевание чаще встречалось у женщин, чем у мужчин (71 и 32 случая на 100 000 человек соответственно), и его частота заметно увеличивалась с возрастом пациентов (4 случая на 100 000 человек в возрасте от 18 до 34 лет и 272 случая на 100 000 человек в возрасте 75 лет и старше). В Австралии распространенность болезни среди детей аборигенов в возрасте до 15 лет очень высокая – 1470 случаев на 100 000 человек. В Великобритании на 2500 пациентов, которые наблюдаются у одного врача общей практики, занятого полный рабочий день, приходится всего 1 или 2 случая бронхоэктатической болезни, однако при этом 75 случаев бронхиальной астмы и 50 случаев хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Несмотря на то что многие заболевания могут способствовать развитию бронхоэктазии, ее причины остаются невыясненными у 50% взрослых пациентов и у 25% детей. Международные данные свидетельствуют о повышении распространенности БЭ в последние годы. В Европе F.C. Ringshausen et al. Сообщили об увеличении количества госпитализаций лиц с БЭ в Германии между 2005 и 2011 г. с поправкой на возраст на 2,9% в год. Аналогичные данные были зарегистрированы в США: общая распространенность БЭ точно не известна, а недавние оценки – 51 случай на 100 000 человек, скорее всего, занижены. В недавнем многоцентровом европейском исследовании, включавшем 1310 пациентов с БЭ, определена частота обострений 1,8–3,0 у 1 пациента в год, с частотой последующих госпитализаций 26,6–31,4% в течение 2 лет наблюдения [1]. В проспективном анализе данных когорты из 245 больных с БЭ в Бельгии, которым оказывалась специализированная медицинская помощь, P.C. Goeminne et al. обнаружили, что 58% смертей были связаны с респираторной патологией и 16% – с сердечно-сосудистой. В Российской Федерации точных данных о распространенности БЭ нет. Тем не менее в связи с улучшением техники визуализации легких в настоящее время распространенность БЭ должна быть пересмотрена. Авторами настоящей статьи была проанализирована 321 история болезни умерших больных (средний возраст 76,65 года) пульмонологического отделения СПб ГБУЗ “Госпиталь для ветеранов войн” за 5 лет (1996–2000 годы). У 290 из 321 больного при морфологическом исследовании выявлено хроническое поражение бронхов (как основное, сопутствующее или фоновое заболевание). У 64 (22,07%) (54 мужчины, 10 женщин) из 290 лиц были обнаружены БЭ, в том числе у 56 (87,55%) – цилиндрические, у 3 (4,69%) – мешотчатые, у 1 (1,56%) –

цилиндрические и мешотчатые, у 4 человек (6,25%) их форму уточнить не удалось. При жизни БЭ были диагностированы лишь у 9 (14,07%) из 64 больных. У 60 из 64 больных имелись морфологические признаки обструкции бронхов, у 4 – признаки хронического бронхита. У 50 больных признаки обструкции сочетались с гнойным эндобронхитом, у 4 пациентов с гнойным эндобронхитом морфологических признаков обструкции не было. По нашим данным, в пожилом и старческом возрасте у больных, умерших в пульмонологическом отделении, морфологически верифицированные (post mortum) БЭ (преимущественно цилиндрические) имели место у 2 из 10 лиц. При жизни они были диагностированы лишь у каждого 7-го такого больного. В то же время наличие вторичных БЭ обуславливает повышенный риск обострений, госпитализаций и смертности, что подчеркивает необходимость оказания качественной специализированной помощи этим пациентам.

Патогенетические механизмы развития БЭ

В патогенезе БЭ большое значение придается двум основным факторам – локальному воспалительному (нагноительному) процессу в бронхах (локальному гнойному эндобронхиту) и обструктивному ателектазу. Обтурация бронха и задержка выведения бронхиального секрета способствуют развитию и прогрессированию воспалительного (нагноительного) процесса в просвете бронха дистальнее места обструкции. Это обуславливает постепенное нарастание воспалительных изменений в слизистой, подслизистой оболочке и более глубоких слоях стенки бронхов, что сопровождается перестройкой структуры клеток эпителия слизистой, гибелью высокодифференцированного мерцательного эпителия с замещением его многослойным плоским эпителием. Все эти факторы снижают эффективность мукоцилиарного клиренса. Кроме того, нарушение микроциркуляции крови и лимфы приводит к дегенерации хрящевой пластинки и дистрофическому перерождению гладких мышечных волокон с последующим замещением их рубцовой тканью, что вызывает развитие деформирующего бронхита и локального панбронхита. Образованию БЭ в этих условиях способствует транзиторное повышение внутрибронхиального давления при кашлевом рефлексе, а также отрицательное внутриплевральное давление, которое увеличивается при уменьшении ателектазированной части легкого. Таков генез цилиндрических БЭ, что же касается мешотчатых БЭ, то ведущую роль в этом случае играет переход воспалительного процесса (например, при затяжной пневмонии) на стенку бронха и ее одностороннее выпячивание (“тракция”) при фиброзном перерождении волокон соединительной ткани (“фибро ателектаз”).

Патофизиологический механизм развития БЭ наиболее правильно понимать в терминах гипотезы “порочного круга”: прогрессирование заболевания связано с недостаточной эвакуацией мокроты в дыхательных путях, бактериальной колонизацией, воспалением дыхательных путей и их структурным повреждением. Поэтому цель терапии должна заключаться в следующем: остановить или повернуть вспять эти процессы и тем самым “разорвать порочный круг”.

Факторы риска

Ведущая роль в развитии БЭ принадлежит перенесенным респираторным инфекционным заболеваниям. Наиболее часто БЭ развиваются после перенесенной пневмонии, коклюша, кори. Среди микроорганизмов значимую этиологическую роль играют такие патогены, как *S. aureus*, *Klebsiella*, *H. influenzae*. К группе вирусов, вызывающих инфекционные заболевания дыхательных путей, которые осложняются развитием бронхоэктазии, относятся аденовирусы (особенно 7-й и 21-й серотипы), вирус гриппа, вирусы, вызывающие развитие бронхоолита у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Среди прочих возбудителей отмечается роль микоплазмы, грибов (гистоплазмоз), нетуберкулезного микобактериоза.

Последние исследования, проведенные у больных с БЭ, позволили выявить колонизацию не только таких патогенов, как *Haemophilus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* и *Moraxella* sp., но и организмов, которые ранее не обнаруживались в культурах при проведении исследований, таких как *Veillonella* sp., *Prevotella* sp. и *Neisseria* sp..

Обструкция дыхательных путей является одной из частых причин развития БЭ. Инородные тела в бронхиальном дереве, неопластические процессы, обтурирующие просвет дыхательных путей, поражение лимфатических узлов корней легких при туберкулезе, саркоидозе и гистоплазмозе могут быть причиной последующего развития БЭ. Обструкция просвета дыхательных путей при ХОБЛ служит одной из причин развития бронхоэктазии.

Среди редких причин, приводящих к обструкции просвета дыхательных путей, следует назвать хондропатии с поражением трахеи и крупных бронхов, а также амилоидоз. Бронхоэктазы встречаются при бронхолегочном аспергиллезе, в послеоперационном периоде и при бронхоцентрической гранулеме. Аномалии развития трахеобронхиального дерева. В литературе описаны БЭ при бронхомалии, синдроме Мунье-Куна (трахеобронхомегалия), бронхогенных кистах, а также при эктопическом бронхе, тератоме бронха, трахеобронхиальной фистуле. К этой группе относят аневризму легочной артерии, легочную (интерлобарную) секвестрацию, синдром Вильямса–Кэмпбелла, для которого характерно нарушение образования хрящевой ткани трахеи и бронхов, а также синдром “желтых ногтей”. Последний характеризуется рецидивирующим накоплением выпота в плевральной полости, прокрашиванием ногтей в желтый цвет. В литературе описано приблизительно 100 наблюдений за больными с доброкачественно протекавшими плевритами и изменениями со стороны ногтей. В последнее время активно исследовалась роль иммунной системы в развитии БЭ. Бронхоэктазы чаще выявляются при врожденной агаммаглобулинемии (тип Брутона), селективном дефиците подклассов иммуноглобулина G2 (IgG2) и IgG4, вариабельной гипогаммаглобулинемии, а также при синдроме Незелофа.

Среди других дефектов иммунной системы бронхоэктазия встречается

при дефиците IgA, сопровождаясь при этом телеангиоэктазией, атаксией; при гранулематозном хроническом процессе, в основе развития которого лежит дисфункция нейтрофилов.

В возникновении бронхоэктазии могут сыграть роль дефекты в генетической системе. К этой группе относят дефицит антитрипсина, нарушение в работе хлорных каналов, что наблюдается при муковисцидозе, а также синдром первичной цилиарной дискинезии.

Фактором риска бронхоэктазии может быть ингаляционное проникновение в дыхательные пути таких раздражающих субстанций, как аммоний, диоксид азота, тальк, силикаты, детергенты и табачный дым. Аспирация инородных тел в дыхательные пути с последующим развитием рецидивирующих пневмоний является одной из причин формирования БЭ. Следует также обратить внимание на недостаточную изученность роли патологии желудочно-кишечного тракта в возникновении бронхоэктазии. Так, гастроэзофагеальный рефлюкс часто сосуществует с БЭ и в некоторых случаях может служить их этиологическим фактором.

Особую группу среди этиологических факторов развития БЭ составляют некоторые болезни соединительной ткани – ревматоидный артрит, синдром Шегрена.

Классификация

1. По этиологии:

- врожденные БЭ, которые часто сочетаются с другими пороками развития: синдром Зивер-та–Картагенера – БЭ в сочетании с обратным расположением внутренних органов и пансинуситом; синдром Турпина–Коста – БЭ в сочетании с эктазией пищевода, пищеводно-трахеальной фистулой и позвоночно-реберными пороками развития;

- приобретенные БЭ, факторами риска развития которых являются корь, коклюш, пневмония, бронхит, синусит, туберкулез, травма, аспирация.

Вопрос о врожденных и приобретенных причинах БЭ, их первичности и вторичности остается открытым. Вероятно, повреждение бронхов возникает у лиц с генетическими дефектами или предрасположенностью к патологии, так как в подавляющем большинстве случаев БЭ формируются в детском и юношеском возрасте. К первичным относят БЭ при врожденных аномалиях и генетических заболеваниях легких. Вторичные БЭ могут быть обусловлены любыми причинами, вызывающими повреждение легких.

2. По этиопатогенезу (по Thurbeck W.M. (1995) и Iseman M.D. (2005)):

- постинфекционные БЭ (инфекции нижних дыхательных путей у детей, абсцедирующие пневмонии у взрослых, туберкулез; аденовирусная инфекция, коклюш, корь; другие инфекции дыхательных путей);

- обструктивные БЭ (инородное тело, опухоли, внешняя компрессия дыхательных путей);

- БЭ вследствие ингаляционного повреждения (вдыхание токсинов, раздражающих газов, паров, дыма, включая термические повреждения);

- аспирационные БЭ (гастроэзофагеальный рефлюкс, аспирационные пневмонии, санационные процедуры);

- генетически детерминированные БЭ (муковисцидоз, синдром цилиарной дискинезии);

- БЭ вследствие врожденных аномалий – дисплазий (агенезии, гипоплазии, секвестрации, шунты, карликовость);

- БЭ вследствие первичных иммунных расстройств (гуморальные дефекты, клеточные или смешанные расстройства, дисфункция нейтрофилов);

- БЭ, связанные с дефицитом или аномалиями α 1-антитрипсина и хроническими диффузными заболеваниями легких известной или неустановленной этиологии (идиопатический легочный фиброз, коллагенозы, саркоидоз);

- БЭ на фоне идиопатических воспалительных расстройств (анкилозирующий спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, рецидивирующий полихондрит);

- БЭ, связанные с другими причинами (аллергический бронхолегочный аспергиллез/микоз, ВИЧ-инфекция/СПИД, синдром “желтых ногтей”, радиационное повреждение).

3. По распространенности:

- локализованные (одностороннее поражение);

- диффузные (двустороннее поражение).

4. По форме:

- цилиндрические;
- веретенообразные;
- мешотчатые;
- кистоподобные;
- смешанные.

5. По наличию ателектаза легкого:

- без ателектаза;
- с ателектазом.

6. По стадии заболевания:

- I стадия (начальная);
- II стадия (нагноения БЭ);
- III стадия (деструкции).

7. По клиническому течению:

- фаза обострения;
- фаза ремиссии.

8. По течению:

- интермиттирующее течение;

• осложненное течение (легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, эмпиема плевры, абсцесс легкого, цирроз легкого, сепсис, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, амилоидоз).

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления БЭ складываются из кашля, продукции мокроты, одышки и появления плевральных болей. За последние 30 лет отмечается тенденция к более легкому течению болезни с преобладанием так называемых малых форм. Преимущественно цилиндрические расширения бронхов ограниченной протяженности у пациентов среднего возраста протекают сравнительно легко. Своевременное выявление БЭ представляет определенные трудности у пациентов пожилого и старческого возраста, для которых характерны полиморбидность и снижение реактивности организма.

При обострении болезни на первый план может выходить астенический синдром (на фоне нерезко выраженной интоксикации) с превалированием жалоб и расстройств общего характера: субфебрильная температура, познабливание, слабость, потливость и т.п. При дополнительном опросе пациента может быть выявлен многолетний (“привычный”) кашель со скудной мокротой, иногда небольшие кровохарканья. В период нестойкой клинической ремиссии при регулярно проводимом эффективном бронхиальном дренаже мокроты самочувствие больного может быть удовлетворительным. При сопутствующем бронхообструктивном синдроме у больных сохраняются одышка и низкая толерантность к физической нагрузке, которые с годами нарастают, усиливаясь при обострении болезни. Степень выраженности одышки определяется степенью выраженности нарушений легочной вентиляции. Постепенно формируются легочная гипертензия, хроническое легочное сердце, которые в условиях нарастающей гнойной интоксикации сравнительно быстро декомпенсируются, усиливается дыхательная и легочно-сердечная недостаточность. При распространенных БЭ с годами продолжительность клинических ремиссий неуклонно уменьшается и устанавливается состояние перманентного вялотекущего обострения. На передний план выходят симптомы хронической легочно-сердечной недостаточности, которая также постепенно и неуклонно нарастает.

У больных с выраженными проявлениями болезни (наличие одышки, признаков легочно-сердечной недостаточности) обострение характеризуется усилением кашля, мокрота приобретает гнойный характер (может отходить “полным ртом”). Почти половина таких больных отмечают боли в грудной клетке, соответствующие локализации БЭ, которые могут быть связаны с актом дыхания, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс плевры. В период обострения эндобронхита имеют место клинические проявления общей интоксикации разной степени выраженности, могут появиться признаки легочно-сердечной недостаточности. Обострение эндобронхита затрудняет отхождение мокроты в связи с повышением ее вязкости и снижением эластичности; ее застой в расширенных бронхах сопровождается загниванием источником неприятного запаха изо рта больного. Привычное дренажное положение тела (постуральный дренаж) в этих условиях уже не облегчает отхождение мокроты, а кашель становится надсадным, неэффективным, истощающим силы больного. Бронхообструктивный синдром лишь усугубляет нарушение дренажа. Температура тела повышается до фебрильной, а при

отсутствии эффективного бронхиального дренажа – до гектической с ознобами, т.е. формируется септическое состояние. При улучшении дренажа отхаркивание мокроты может восстановиться, в этом случае она нередко отходит “полным ртом”, имеет гнойный, реже гнилостный характер и неприятный запах. После отхождения такой мокроты рентгенологически нередко может выявляться небольшая полость как осложнение БЭ – дренажный абсцесс; состояние больного в этом случае несколько улучшается.

Частым осложнением БЭ в фазе их обострения (гнойный эндобронхит) является пневмония. У части больных с БЭ имеет место кровохарканье. При этом небольшое по объему, повторное кровохарканье может быть предвестником массивного легочного кровотечения с летальным исходом. При плохом дренаже гнойной мокроты в фазе обострения эндобронхита может образоваться абсцесс. Клинико-морфологически доказанные БЭ при сравнительно большом объеме поражения и плохом дренаже локального гнойного эндобронхита служат очагом хронического эндотоксикоза и представляют угрозу соответствующих осложнений (кровохарканье, кровотечение, амилоидоз внутренних органов и др.).

Диагностика

Обследование пациента с БЭ включает клинический анализ крови (нейтрофилез, увеличение скорости оседания эритроцитов, возможна анемия), микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты, позволяющее скорректировать назначение антибиотиков. При необходимости проводится иммунологическое обследование (выявляется повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, увеличение в глобулиновых фракциях количества IgG и IgM).

При подозрении на муковисцидоз необходимо исследование потовой жидкости (потовая проба) с целью определения концентрации хлоридов, а в случаях их повышенной концентрации – генетическое обследование, позволяющее уточнить диагноз и определить программу лечения и прогноз заболевания. Необходимым исследованием является компьютерная томография органов грудной клетки. Бронхоскопическое исследование помогает выявить эндоскопические признаки эндобронхита, его характер (катаральный, гнойный). При наличии одышки, признаков легочно-сердечной недостаточности информативным является исследование функции внешнего дыхания (спирография и др.), эхокардиография для определения давления в легочной артерии, диагностики *cor pulmonale*; исследование газового состава крови во всех случаях позволяет диагностировать и объективизировать количественно гипоксемию.

Лечение

Целью терапии БЭ является улучшение эвакуации мокроты, подавление и предотвращение бактериальной колонизации, воспаления дыхательных путей, улучшение физического функционирования и качества жизни пациента. В терапии бронхоэктатической болезни предусмотрено как консервативное, так и оперативное лечение.

Консервативное лечение проводится:

- у больных с I стадией заболевания (как единственный метод);
- у больных с IIб стадией (как единственный метод) в связи с невозможностью выполнения радикальной операции из-за распространенности процесса и необратимых изменений функции внутренних органов;
- у больных с диффузным характером БЭ (распространенное поражение), с вовлечением более 12 сегментов с обеих сторон;
- у больных старше 45–50 лет, что при длительном течении заболевания соответствует фактически развитию необратимых изменений функции внутренних органов и распространенному поражению;

• у больных с функциональной декомпенсацией систем жизнеобеспечения (дыхательная недостаточность II–III степени, сердечно-сосудистая недостаточность IIб–III степени, коронарная недостаточность (стенокардия покоя), почечная недостаточность, печеночная недостаточность);

• у больных с IIа, IIб, IIIа стадиями в фазу обострения в качестве предоперационной подготовки. При консервативном лечении основная задача – это постоянный полноценный дренаж мокроты и санация бронхиального дерева на фоне повышения неспецифической резистентности организма. Оптимально санацию бронхов следует начинать с диагностической (лечебной) бронхоскопии. Помимо повторных бронхоскопий эвакуации мокроты способствуют регулярный постуральный дренаж и дренажная гимнастика, ингаляции муколитиков, бронходилататоров. Лечение бронхообструктивного синдрома у больных с БЭ проводится аналогично таковому у пациентов с хронической обструктивной патологией легких.

Антибиотикотерапия является важной частью лечения БЭ при обострении (гнойного) эндобронхита. Первоначальная эмпирическая химиотерапия антибиотиками в последующем корректируется результатами посева мокроты (и/или бронхиальных смывов) на микрофлору и ее чувствительность к антибиотикам. В тяжелых случаях схема лечения соответствует таковой при острых легочных нагноениях:

- 1) амоксициллин/клавуланат;
- 2) ампициллин/сульбактам + метронидазол;
- 3) цефтазидим + аминогликозиды;
- 4) цефоперазон/сульбактам.

Альтернативными препаратами и комбинациями являются:

- 1) линкозамины + аминогликозиды;
- 2) фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) + метронидазол;

3) карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем);

4) тикарциллин/клавуланат;

5) пиперациллин/тазобактам.

Длительность терапии определяется индивидуально, может достигать 3–4 нед. Если заболевание началось с вирусной инфекции, дополнительно можно назначить противовирусные препараты. При выраженном эндотоксикозе используются методы эфферентной терапии. У больных с БЭ необходима санация возможных очагов внелегочной инфекции (ротовая полость, носоглотка и др.), лечение сопутствующей патологии. Больные с пониженной массой тела должны получать питание, обогащенное белком, антиоксидантами, витаминами.

Оперативное лечение выполняется при условиях и ситуациях, не оговоренных в показаниях к консервативному лечению. Абсолютные показания к хирургическому лечению возникают при наличии:

- рецидивирующего кровохарканья;
- легочного кровотечения;
- пневмоторакса;
- частых обострений заболевания и коротких ремиссий (невозможность достигнуть стойкой ремиссии в течение 2–3 лет);
- цирроза легкого с гнойным процессом в резко расширенных бронхах.

В большинстве случаев операция носит плановый характер. Объем операции: сегментэктомия, лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия. При ограниченных двусторонних поражениях возможно последовательное (с интервалом в 3–4 мес) выполнение двусторонних резекций легких. Первым этапом выполняется операция на стороне наибольшего поражения. При определении объема операции необходимо помнить о частом сочетании поражения БЭ нижней доли с поражением язычковых сегментов (слева) и средней доли (справа).

Список литературы

1. Chalmers J.D. et al. // <http://erj.ersjournals.com/content/early/2015/03/18/09031936.00119114>
2. Национальные клинические рекомендации “Нагноительные заболевания легких”, 2015
3. Министерство здравоохранения РФ, Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхоэктазами / Под ред. А.А. Баранова. М., 2015
4. Raghu G., Chen S.Y., Hou Q. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 48. № 1. P. 179–186
5. Aliberti S., Masefield S., Polverino E. et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 48. № 3. P. 632–647.
6. Maselli D.J., Amalakuhan B., Keyt H., Diaz A.A. Suspecting non-cystic fibrosis bronchiectasis: What the busy primary care clinician needs to know // Int. J. Clin. Pract. 2017. Vol. 71. № 2.
7. Martinez-Garcia M.A., Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 12. P. 1401–1411.